

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/FR2004/000871

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (Rule 12.3 and 23.1(b))
- ☐ publication of the international application (Rule 12.4)
- ☐ international preliminary examination (Rule 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the **elements** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:
- ☐ the international application as originally filed/furnished
- ☒ the description:
- pages 1-20 _____ as originally filed/furnished
- pages* _____ received by this Authority on _____
- pages* _____ received by this Authority on _____
- ☒ the claims:
- nos. _____ as originally filed/furnished
- nos.* _____ as amended (together with any statement) under Article 19
- nos.* 1-12 _____ received by this Authority on 16.07.2005 with letter
- nos.* _____ received by this Authority on of 12.07.2005
- ☒ the drawings:
- sheets 1/1 _____ as originally filed/furnished
- sheets* _____ received by this Authority on _____
- sheets* _____ received by this Authority on _____
- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (*specify*): _____
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*): _____
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (*specify*): _____
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*): _____

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/FR2004/000871

Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement		
1. Statement			
Novelty (N)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO
2. Citations and explanations (Rule 70.7)			
Reference is made to the following document:			
D1: US 5 945 098.			
1. Document US 5 945 098 (D1) discloses an immunoglobulin G preparation (column 4, line 14), containing:			
<ul style="list-style-type: none">• 0.1 to 0.3% (1-30 g/l) of mannitol (column 7, line 12);• 0.1 M to 0.3 M of glycine (7.5 to 22.5 g/l) (cf. claim 1); and• 5-100 ppm of polysorbate 80 (claims 1 and 3).			
D1 anticipates the concentration ranges of the components in the stabilising formulation in claim 1 because the concentration ranges claimed are included in those disclosed in D1. The ranges in claim 1 cover a large portion of the ranges in D1 and the application does not demonstrate that the concentration ranges selected lead directly to a specific surprising technical effect. However, D1 does not anticipate the formulation in claim 1			

Box No. V

Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

because the functional feature whereby the formulation must also be suitable for compositions that are to be freeze-dried implies the absence of PEG, which is present in the formulations in D1.

It follows that the subject matter of claim 1 is novel over D1 (PCT Article 33(2)).

The formulation in claim 2 is also novel (PCT Article 33(2)) over D1 because all of the formulations in D1 contain, often at a very low concentration, PEG.

The subject matter of claims 1 and 2 is not disclosed in the prior art.

Document D1, which can be considered to be the closest prior art, gives no indication that the formulation disclosed therein could be used to freeze-dry the immunoglobulin preparation. The technical problem to be solved is that of producing a stabilising formulation that can be used to suspend the immunoglobulins prior to freeze-drying and prepare an immunoglobulin suspension without freeze-drying. Since D1 does not mention freeze-drying and the formulations therein contain PEG, which has disruptive effects on the freezing stage of the freeze-drying process, the formulation in the subject matter of claims 1 and 2 involves an inventive step (PCT Article 33(3)).

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/FR2004/000871

Box No. V

Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement

Claims 3-12, which are directly dependent on claims 1 and 2 or characterised by the formulations in claims 1 and 2, are also novel and involve an inventive step (PCT Article 33(3)).

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/FR2004/000871

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:

Continuation of Box I:

The amendments submitted with the letter dated 16 July 2005 do not cause the subject matter of the application to be extended beyond the content of the application as filed.

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

PCT

REC'D 23 AUG 2005



WIPO

PCT

RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ

(chapitre II du Traité de coopération en matière de brevets)

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE À DONNER		voir formulaire PCT/PEA/416
Demande Internationale No. PCT/FR2004/000871	Date du dépôt international (jour/mois/année) 08.04.2004	Date de priorité (jour/mois/année) 09.04.2003	
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K39/395			
Déposant LABORATOIRE FRANCAIS DU FRACTIONNEMENT ET .. et al			
<p>1. Le présent rapport est le rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international en vertu de l'article 35 et transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p>3. Ce rapport est accompagné d'ANNEXES, qui comprennent :</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> un total de (envoyées au déposant et au Bureau international) 2 feuilles, définies comme suit :</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> les feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou des feuilles contenant des rectifications autorisées par la présente administration (voir la règle 70.16 et l'instruction administrative 607).</p> <p><input type="checkbox"/> des feuilles qui remplacent des feuilles précédentes, mais dont la présente administration considère qu'elles contiennent une modification qui va au-delà de l'exposé de l'invention qui figure dans la demande internationale telle qu'elle a été déposée, comme il est indiqué au point 4 du cadre n° I et dans le cadre supplémentaire.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (envoyées au Bureau international seulement) un total de (préciser le type et le nombre de support(s) électronique(s)) , qui contiennent un listage de la ou des séquences ou un ou des tableaux y relatifs, déposés sous forme déchiffrable par ordinateur seulement, comme il est indiqué dans le cadre supplémentaire relatif au listage de la ou des séquences (voir l'instruction administrative 802).</p>			
<p>4. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Cadre n° I Base de l'opinion</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° II Priorité</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Cadre n° V Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° VI Certains documents cités</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° VII Irrégularités dans la demande internationale</p> <p><input type="checkbox"/> Cadre n° VIII Observations relatives à la demande internationale</p>			
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 22.10.2004		Date d'achèvement du présent rapport 19.08.2005	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international		Fonctionnaire autorisé	
 <p>Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465</p>		<p>Wagner, R</p> <p>N° de téléphone +49 89 2399-7357</p> 	

RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ

Demande internationale n°
PCT/FR2004/000871

Case No. I Base du rapport

1. En ce qui concerne la **langue**, le présent rapport est établi sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

- ☐ Le présent rapport est établi sur la base de traductions réalisées à partir de la langue d'origine dans la langue suivante, qui est la langue d'une traduction remise aux fins de :
- ☐ la recherche internationale (selon les règles 12.3 et 23.1.b))
 - ☐ la publication de la demande internationale (selon la règle 12.4)
 - ☐ l'examen préliminaire international (selon la règle 55.2 ou 55.3)

2. En ce qui concerne les **éléments*** de la demande internationale, le présent rapport est établi sur la base des éléments suivants (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport.*) :

Description, Pages

1-20
telles qu'initialement déposées

Revendications, No.

1-12
reçue(s) le 16.07.2005 avec lettre du 12.07.2005

Dessins, Feuilles

1/1
telles qu'initialement déposées

☐ En ce qui concerne un listage de la ou des séquences ou un ou des tableaux y relatifs, voir le cadre supplémentaire relatif au listage de la ou des séquences.

3. ☐ Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages
- ☐ des revendications, nos
- ☐ des dessins, feuilles/fig.
- ☐ du listage de la ou des séquences (*préciser*) :
- ☐ d'un ou de tous les tableaux relatifs au listage de la ou des séquences (*préciser*) :

4. ☐ Le présent rapport a été établi abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué dans le cadre supplémentaire (règle 70.2.c)).

- ☐ de la description, pages
- ☐ des revendications, nos
- ☐ des dessins, feuilles/fig.
- ☐ du listage de la ou des séquences (*préciser*) :
- ☐ d'un ou de tous les tableaux relatifs au listage de la ou des séquences (*préciser*) :

* Si le cas visé au point 4 s'applique, certaines ou toutes ces feuilles peuvent être revêtues de la mention "remplacé".

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ**

Demande internationale n°
PCT/FR2004/000871

Cadre n° V Déclaration motivée selon l'article 35.2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

- | | | | |
|--|------|----------------|------|
| 1. Déclaration | | | |
| Nouveauté | Oui: | Revendications | 1-12 |
| | Non: | Revendications | |
| Activité inventive | Oui: | Revendications | 1-12 |
| | Non: | Revendications | |
| Possibilité d'application industrielle | Oui: | Revendications | 1-12 |
| | Non: | Revendications | |

2. Citations et explications (règle 70.7) :
voir feuille séparée

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ
(FEUILLE SÉPARÉE)**

Demande internationale n°

PCT/FR2004/000871

Concernant le point I

Les modifications introduites avec la lettre du 16.07.2005 n'étendent pas l'objet de la demande au-delà du contenu de la demande telle qu'elle a été déposée.

Concernant le point V

Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

Il est fait référence aux documents suivants :

D1 : US 5945098

1. Le document US 5945098 (D1) dévoile une préparation d'immunoglobuline G (col. 4, ligne 14) comprenant: -
 - 0.1 -0.3% (1-30 g/l) de mannitol (col. 7, ligne 12)
 - 0.1 M à 0.3M de glycine (7,5-22,5 g/l) (cf. revendication 1)
 - 5-100 ppm de polysorbate 80 (revendication 1 et 3)

D1 anticipe les domaines des concentrations des composants de la formulation stabilisante de la revendication 1 parce que les domaines de concentrations revendiqués sont compris dans les domaines dévoilés dans D1. Les domaines de la revendication 1 couvrent une importante partie des domaines de D1 et la demande ne montre pas que le choix des domaines de concentrations est directement lié à un effet technique précis et surprenant. Cependant D1 n'anticipe pas la formulation de la revendication 1 parce que la caractéristique fonctionnelle qui indique que la formulation doit aussi être appropriée pour des compositions destinées à être lyophilisées implique l'absence de PEG, qui est présent dans les formulations de D1.

L'objet de la revendication 1 est donc nouveau vis-à-vis de D1 (article 33(2) PCT). La formulation de la revendication 2 (article 33(2) PCT) est aussi nouvelle vis-à-vis de D1, car toutes les formulations de D1 comprennent du PEG, parfois, en très faible concentration.

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ
(FEUILLE SÉPARÉE)**

Demande internationale n°

PCT/FR2004/000871

L'objet des revendications 1 et 2 n'est pas dévoilé dans l'art antérieur.

Le document D1, qui peut être considéré comme étant l'art antérieur le plus proche, ne donne pas d'indication que la formulation qui y est dévoilée peut être utilisée pour lyophiliser la préparation d'immunoglobulines. Le problème technique à résoudre consiste dans la production d'une formulation stabilisante qui puisse être utilisée pour suspendre des immunoglobulines avant lyophilisation et pour la préparation de suspension d'immunoglobulines sans lyophilisation. Comme D1 ne donne aucune indication quant à la lyophilisation et comme les formulations de D1 comprennent du PEG, qui a un effet rédhibitoire dans la phase de la congélation de la lyophilisation, la formulation de l'objet des revendications 1, 2 implique une activité inventive ((article 33(3) PCT).

Les revendications 3-12 qui sont directement dépendantes des revendications 1 et 2 ou caractérisées par les formulations des revendications 1 et 2 sont aussi nouvelles et impliquent une activité inventive (article 33(3) PCT).

Revendications

1. Formulation stabilisante pour compositions d'immunoglobulines G polyclonales, caractérisée en ce
5 qu'elle comprend un sucre alcoolique, la glycine en une concentration comprise entre 7 g/l et 10 g/l et un détergent non ionique en une concentration comprise entre 20 et 50 ppm, pour être ainsi appropriée à la stabilisation de compositions d'immunoglobulines G
10 polyclonales sous forme liquide et sous forme lyophilisée.
2. Formulation selon la revendication 1, constituée desdits sucre alcoolique, glycine et détergent non ionique.
3. Formulation selon l'une des revendications 1 et 2,
15 caractérisée en ce que le sucre alcoolique est le mannitol.
4. Formulation selon la revendication 3, caractérisée en ce que la concentration de mannitol est comprise entre 30 g/l et 50 g/l.
- 20 5. Composition d'immunoglobulines G polyclonales sous forme liquide comprenant, comme stabilisant, la formulation stabilisante selon l'une quelconque des revendications 2 à 4.
- 25 6. Composition d'immunoglobulines G polyclonales sous forme lyophilisée, obtenue par lyophilisation d'une composition d'immunoglobulines G polyclonales et de la formulation stabilisante selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.
- 30 7. Composition d'immunoglobulines G polyclonales selon la revendication 5, caractérisée en ce qu'elle présente un taux de polymères inférieur à 0,3% après un stockage de 6 mois à température ambiante.
- 35 8. Composition d'immunoglobulines G polyclonales selon la revendication 6, caractérisée en ce qu'elle présente un taux de polymères inférieur à 0,3% après un stockage de 12 mois à température ambiante ou de 6 mois à 40°C.

9. Composition d'immunoglobulines G polyclonales selon l'une quelconque des revendications 5 à 8, caractérisée en ce qu'elle présente un taux de dimères inférieur à 7% après un stockage durant une période de 24 mois à 4°C.

5 10. Utilisation d'une formulation stabilisante selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, comme stabilisant de compositions d'immunoglobulines G polyclonales sous forme liquide directement obtenues par fractionnement de plasma humain.

10 11. Utilisation d'une formulation stabilisante selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, pour la stabilisation de compositions d'immunoglobulines G polyclonales sous forme lyophilisée.

15 12. Utilisation d'une formulation stabilisante selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, pour la stabilisation de compositions d'immunoglobulines G polyclonales sous forme liquide obtenues par reconstitution dans un milieu aqueux approprié de compositions d'immunoglobulines G polyclonales sous forme
20 lyophilisée.